

má dlouhý biologický poločas a i prodlouženou délku exkrece, což může vést k delší hospitalizaci (3). Davis et al. 2018 uvedl výsledky randomizované, dvojité zaslepené komparační studie metadon vs. morfin (N = 58 v každé skupině), měřeními parametry byly délka léčby (14,7 vs. 16,6 dní) a medián délky hospitalizace (18,9 vs. 21,1 dní). Oba parametry měly mírně lepší výsledky u skupiny pacientů zaléčených metadonem. Významným prvkem této studie je léčebný protokol (Tab. 1.), kdy byla iniciální hodnota dávky morfinu, resp. metadonu řízena nejen hodnotou hmotnosti pacienta, ale i hodnotou skóre FNAST. Morfin byl podáván každé 4 hodiny, metadon byl podáván každých 8 hodin. Vysazování obou preparátů bylo titrováno snížením dávky o 10 % každých 12 až 48 h. Léková forma použitého preparátu metadonu neobsahovala etanol. Léková forma morfinu obsahovala 15 % etanolu (11). Kraft et al. 2016 upozorňuje na etanol obsažený u některých preparátů metadonu, doporučuje galenickou přípravu z práškového morfinu bez etanolu (12).

Buprenorfin

Buprenorfin, parciální agonista μ -opioidního receptoru a antagonist κ -opioidního receptoru, má dlouhý biologický poločas. Hall et al. 2016 uvádí délku léčby buprenorfinem (N = 38) vs. metadonem (N = 163) 9,4 vs. 14 dní a zkrácení mediánu hospitalizace 16,3 vs. 20,7 dní. V léčebném protokolu této studie byla použita 30% alkoholová tinktura buprenorfinu k sublingválnímu podání, iniciální dávka buprenorfinu byla 4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /dávku každých 8 h, maximální dávka byla stanovena na 39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$, jako adjuvantní terapie byl zvolen fenobarbital. Postupné vysazování snižováním dávky buprenorfinu o 30–40%/den na hodnotu minimální dávky 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ bylo ukončeno spolu s prodlužováním intervalů po 8, 12 a 24 h. Protokol pro léčbu metadonem měl stanovenou iniciální dávku 0,05 mg/kg každých 6 h, maximální dávka byla stanovena na 0,1 mg/kg každých 6 h. Vysazování o 0,01 mg/kg/dávku s postupným prodlužováním intervalů po 6, 8, 12 a 24 h bylo ukončeno při dosažení minimální dávky 0,01 mg/kg. I zde byl jako adjuvantní preparát stanoven fenobarbital. V obou regimentech pacientů bylo ukončení

Tab. 1. Léčebný protokol studie NAS. Morfin byl podáván každé 4 hodiny; metadon byl podáván každých 8 hodin (11)

Stupeň	Skóre Finnegan	Iniciální denní dávka mg/kg
Morfin 0,2 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9
Metadon 0,4 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9

hospitalizace až po ukončení léčby a navazující monitorace 72 h, přičemž adjuvantní terapie phenobarbitalem byla řízeně vysazována až v domácím prostředí (13).

Výsledky komparativní studie Kraft et al. 2017 buprenorfin (N = 33) vs. morfin (N = 30) uvádějí délku léčby (15 vs. 28 dní) a medián hospitalizace (21 vs. 33 dní), zároveň nutnost nasazení adjuvantní léčby phenobarbitalem uvádí u pacientů léčených buprenorfinem 15 %, resp. u pacientů léčených metadonem 23 %. Buprenorfin v sublingvální formě měl stanovenou iniciální denní dávku 5,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ a postupnou titrací o 25 % v 6 intervalech bylo dosaženo maximální denní dávky 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Vysazování bylo provedeno snižováním dávky o 10 % až k dosažení minimální dávky představující 10 až 20 % iniciální dávky. Preparát buprenorfinu byl v lékové formě 30% alkoholové tinktury. Léčebný protokol pro regiment zaléčený morfinem měl iniciální denní dávku 0,4 mg/kg/den a postupnou titrací o 10 % v 9 intervalech bylo dosaženo maximální dávky 1 mg/kg/den. Minimální dávka byla postupným snižováním každé 4 hodiny o 10 % dosažena v hodnotě 0,025 mg/kg/den (14).

Clonidin

V některých zemích je dalším preparátem clonidin, agonista neopioidního α_2 -adrenergického receptoru, je používán jako preparát druhé volby, buď jako monoterapie, nebo jako adjuvantní preparát. Iniciální dávka je obvykle 0,5–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$, s možností postupného titrování o 25 % na 0,5–1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ každé 3 hodiny a s vysazováním snižováním dávky o 10 % maximální dávky každých 48 hodin (3). Maximální dávka je stanovena na 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ každé 3 h (8).

Fenobarbital

Fenobarbital, agonista γ -amino butyrové kyseliny se sedativním a antikonvulzivním účinkem, je historicky dlouho užívaným preparátem. Obvykle jako adjuvantní k jinému preparátu nebo jako preparát druhé volby. Iniciální dávka je 5 mg/kg/dávku i. v., i. m., per os. (3). Kraft et al. 2012 ve své studii uvádí adjuvantní terapii fenobarbitalem v iniciální dávce 20 mg/kg/dávku k preparátu první volby morfinu, při jeho maximální dávce 1,25 mg/kg/den, a udržovací dávku 5 mg/kg/den (9). Davis et al. 2018 rovněž zahajuje iniciální dávkou 20 mg/kg/dávku (11). Obvyklá udržovací denní dávka je 3–5 mg/kg/den rozdělená do 3 dávek po 8 hodinách. Vysazován může být snižováním dávky o 15 % každých 24 hodin (3). Merhar et al. ve své studii z roku 2021 porovnává délku léčby a medián délky hospitalizace u jedinců léčených morfinem buď s přídatnou terapií fenobarbitalem (N = 72), anebo clonidinem (N = 108). Délka léčby při kombinaci morfinu a fenobarbitalu byla o 10,27 dní kratší a délka hospitalizace o 7,51 dní kratší (15).

Diskuze

Omezení zdroje odborné literatury na jednu jedinou medicínskou bibliografickou databázi je limitující. Pro účely bezesbytkové rešerše by bylo optimální použít i další registry, např. Cochran Library nebo Joanna Briggs Institut (JBI). Z použitých komparačních studií vyplývá, že měřený parametr medián délky hospitalizace a délka léčby danými preparáty jsou velmi specifické pro každou jednotlivou studii v návaznosti na použitý léčebný protokol. Stanovit jednoznačný závěr o vhodné volbě preparátu pro farmakologickou léčbu NAS nelze, většina